

生気候学部門

Department of Bioclimatology and Medicine

当部門は循環器疾患・呼吸器疾患を主に診療している関係で研究分野も動脈硬化、心不全、不整脈などに関する研究が中心である。(I) 動脈硬化の研究では抗アポトーシス遺伝子を内皮細胞に導入し、血管新生の研究を行っている。(II) 心不全に関しては、(1) 心筋梗塞モデルを用いた抗サイトカインによる遺伝子治療の基礎研究、(2) 心不全モデルを用いた心肥大、収縮不全に関する細胞内情報伝達系の解明、(3) 心肥大や心筋梗塞などに見られる心筋の再構築について細胞外基質蛋白の遺伝子発現と形態的变化の関係についての検討を行っている。現時点では急速に進歩しつつある遺伝子療法のための基礎研究を積み重ねているが、近い将来、生活習慣病を基盤に持つ循環器疾患に遺伝子治療が応用可能になると確信している。(III) 臨床的研究では更年期障害の病態解明のため、ホルモン補充療法を行っている患者の動脈硬化の進展について検索中である。また、ホルター心電図を用いて、生体リズムからみた自律神経活動の評価を行い、心不全や糖尿病患者を対象として、病状の進行と自律神経活動についてホルター心電図のR-R間隔より心拍変動解析を行っている。また、他の医療機関と協力して急性冠症候群の患者における種々のサイトカインの影響について共同研究を行っている。

人事面では、2000年4月に講師の畑知二が畑病院へ、助手の松井寛輔が市立中津市民病院循環器部長へ、2000年6月に助手の矢野健一が別府中央病院へ転勤となった。2000年5月に九州大学医学部循環器内科より佐藤真司が講師として、北九州医療センターより富田英春が助手として赴任した。2000年7月に飯塚病院より小柳雅孔が助手として赴任した。2001年6月に助手の平山祐義が筑豊病院へ転勤となり、2001年6月に米国ピッツバーグ大学より門上俊明が助手として赴任した。

基礎的研究

A. 動脈硬化の成因・治療に関する研究

(菅野公浩, 門上俊明, 牧野直樹)

a. 内皮細胞の障害とアポトーシス

動脈内皮細胞の障害により動脈硬化が促進されるが、近年、サイトカイン、酸化LDLによる内皮細胞の障害にアポトーシスの関与が報告されている。我々は、予備実験において、酸化LDLによる内皮細胞のアポトーシスが、soluble TNF receptor 1の遺伝子を内皮細胞に導入することにより、抑制されることを明らかにした。soluble TNF receptor 1はCPP32 like proteaseとLOX-1を抑制することにより、アポトーシスを抑制した。

b. 抗アポトーシスによる血管新生

TNFに拮抗するsoluble TNF receptor 1の遺伝子を内皮細胞に導入することにより、内皮細胞の増殖が促進され、また、酸化LDLに対して抵抗性を示す事を見いだした。即ち、soluble TNF receptor 1に

管新生の可能性があることが明らかになった。今後、血管新生における、動脈硬化抑制、心筋梗塞の遺伝子治療について検討していく予定である。

B. 心不全の成因・治療に関する研究

a. 心筋梗塞におけるサイトカインの影響（菅野公浩，佐藤真司，小柳雅孔，牧野直樹）

心筋梗塞において TNF の増加がみられ、心筋のアポトーシスを起こし心筋梗塞の程度の要因になっていることが知られている。Soluble TNF receptors は TNF に拮抗するため、soluble TNF receptor 1 の遺伝子を心筋梗塞モデルに導入することにより心筋梗塞の遺伝子治療の研究を行っている。

b. 不全心筋の肥大・収縮機能不全に関する細胞内情報伝達系の解明

(1) 正常心筋では GTP 結合蛋白質により活性化される細胞内情報伝達系や cGMP, ミオシンフォスファターゼによって収縮蛋白質の Ca^{2+} 感受性が調節されており、特に Gq 刺激により収縮蛋白質の Ca^{2+} 感受性は増加することがわかった。

(2) 不全心筋ではアンギオテンシンなどで活性化される Gq-細胞内 GTP 蛋白質 Rho を介する細胞内情報伝達系が亢進しており、Gq 刺激で Ca^{2+} 感受性が増強する一方、ベータ・アドレナリン受容体を介する Ca^{2+} 感受性調節機構は減弱していた。これらが不全心筋の収縮・弛緩機能異常の一因となっている可能性があることがわかった。

(3) 現在、培養心筋細胞や食塩感受性心不全ラットを用いて、心肥大・収縮不全を誘導する細胞内情報伝達系の解明を *in vitro*, *in vivo* の両面から進めている。

(4) 拡張型心筋症の原因の一つとして心筋炎からの移行が知られている。そこで、ラット心筋炎モデルを作成し、心不全の進展と炎症性サイトカイン、接着因子、単球遊走因子 (MCP-1) の役割について遺伝子工学的に研究を行っている。特に、MCP-1 の遺伝子治療は心筋炎の病態を軽減効果が期待される。

C. 心筋再構築に関する研究

(富田英春，菅野公浩，佐藤真司，牧野直樹)

a. 心筋梗塞期の Matrix Metalloproteinase (MMP) の役割

心筋梗塞では梗塞部の心筋線維化と非梗塞部の代償的肥大が観察されるが、この再構築における細胞間質の変化を分子遺伝学的に研究している。線維芽細胞や心筋細胞から分泌される MMP ファミリーとその内因性阻害酵素の TIMP ファミリーがどのような関係にあるのか、また、どのような遺伝子制御を受けているか研究をおこなっている。更には、種々のサイトカインや増殖因子との関わりについて検討している。心筋線維化の分子機構と形態の関係や更には機能との関係が明らかになれば、最も効率のよい再構築の心筋に導き出す事は出来ないか研究中である。また、血管新生と MMP ファミリーとは深く関係していることも知られていることから、心筋梗塞に伴う副血行路の発達の分子制御について研究して行く予定である。

b. 心血管系のリモデリングとレニン-アンジオテンシン系

自然発症高圧ラットにおいて、アンジオテンシノーゲン(AGT)のアンチセンス投与の心筋および管リモデリングに及ぼす効果について検討した。AGTのアンチセンスを asialoglycoprotein-poly(L)lysine ODNs complex として、慢性的に尾静脈より投与し、清アンジオテンシ II 濃度を WKY と同程度に低下させても、肥好心や動脈平滑筋細胞の肥厚は抑制した。一方、心筋組織や動脈内の細胞外 matrix tissue の低下は見られなかった。これは、AGT のアンチセンスが肝 AGT mRNA を抑制したが、組織中の AGT, AT1 及び AT2 mRNA は抑制しておらず、血圧も WKY と同程度に低下しなかったためと考えられた。

臨床的研究

A. ホルモン補充療法と動脈硬化への反応

(佐藤真司, 小柳雅孔, 門上俊明, 菅野公浩, 富田英春)

生殖生理内分泌部門と共同研究として、更年期障害患者でホルモン補充療法を行っている患者の動脈硬化に及ぼす効果について研究を行っている。特に、血清脂質、抗酸化能などの変化について検索中である。

B. ホルター心電図による自律神経機能の評価

(平山祐義, 牧野直樹)

糖尿病患者の合併症である自律神経障害について Holter 心電図からその機能を解析を行っている。本方法は 24 時間心電図記録の心拍変動を周波数分析と時系列解析を行なっている。周波数分析では高周波数域と周波数域の均衡により自律神経機能が正常に保たれているが、糖尿病の進行に伴い末梢神経障害に加えて心拍変動の異常がみられる。また、心室頻拍などの重症不整脈の出現時期と本疾患の自律神経機能の関係も研究中である。

C. 心筋梗塞患者におけるサイトカインの影響

(菅野公浩, 平山祐義, 牧野直樹)

心筋梗塞患者において、心筋梗塞直後より、TNF の増加がみられ、soluble TNF receptors は、24 48 時間かけて徐々に増加した。soluble TNF receptors の増加に伴い、CPK-MB は低下した。この結果により、心筋梗塞による心筋障害において、soluble TNF receptors は防御的役割を果たしている可能性が示唆された。今後、経過を追って詳細に検討していく予定である。

業績目録

原著論文

1. Sugano M., Tsuchida K., Sawada S., Makino N. 2000.
Reduction of plasma angiotensin II to normal level by antisense oligodeoxynucleotides against liver angiotensinogen can not completely attenuate vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats.
J. Hypertension. 18:725-731.
2. Sugano S., Tsuchida K., Makino N. 2000.
High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis.
Biochem Biophys Res Comm. 272:872-876.
3. Sugano M., Sawada S., Tsuchida K., Makino N., Kamada M. 2000.
Low density lipoproteins develop resistance to oxidative modification due to inhibition of cholesteryl ester transfer protein by a monoclonal antibody.
J. Lipid. Res. 41: 126-133.
4. Koyanagi M., Egashira K., et al. 2000.
Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Cardiovascular Remodeling Induced by Chronic Blockade of Nitric Oxide Synthesis.
Circulation 102: 2243-2248.
5. Koyanagi M., Egashira K., et al. 2000.
Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Cardiovascular Inflammatory Changes Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthesis.
Hypertension 35: 86-90.
6. Egashira K., Koyanagi M., et al. 2000.
Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy inhibits vascular remodeling in rats. Blockade of MCP-1 activity following intramuscular transfer of mutant gene inhibits vascular remodeling induced by chronic blockade of NO synthesis.
FASEB J. 14: 1974-1978.
7. Kitamoto S., Egashira K., Kataoka C., Koyanagi M., et al. 2000.
Increased Activity of Nuclear Factor κ B Participates to Cardiovascular Remodeling Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthesis in Rats.
Circulation 102:806-812.
8. Hirayama H., Sugano M., Abe N., Yonemochi H., Makino N. 2000.
Determination of left ventricular mass by echocardiography in normotensive diabetic patients.
Jap Circ J 64: 921-924.
9. Maruyama T., Yanaga T., Makino N. 2000.

- Pacing-induced palmer sweating evaluated by unique hygrometer: possible implications of sympathetic activation during tachycardia.
Clinical Physiology 20:85-88.
10. Dhalla NS., Elmoselhi AB., Hata T., Makino N. 2000.
Status of myocardial antioxidants in ischemic -reperfusion injury.
Cardiovasc Res 47: 446-456.
 11. Kinugawa S., Tsutsui H., Hayashidani S., Ide T., Suematsu N., Satoh S., Utsumi H., Takeshita A. 2000.
Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice.
Circ Res 87: 392-398.
 12. Tsutsui H., Kinugawa S., Ide T., Hayashidani S., Suematsu N., Satoh S., Nakamura R., Egashira K., Takeshita A. 2000.
Positive inotropic effects of calcium sensitizers on normal and failing cardiac myocytes.
J Cardiovasc Pharmacol 37: 16-24.
 13. Li YY., Feng YQ., Kadokami T., McTiernan CF., Draviam R., Watkins SC., Feldman AM. 2000.
Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy.
Proc Natl Acad Sci U S A. 97:12746-51.
 14. Kadokami T., McTiernan CF., Kubota T., Frye CS., Feldman AM. 2000.
Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression.
J Clin Invest. 106:589-97.
 15. Kubota T., Bounoutas GS., Miyagishima M., Kadokami T., Sanders VJ., Bruton C., Robbins PD., McTiernan CF., Feldman AM. 2000.
Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine induced cardiomyopathy.
Circulation. 101:2518-25.
 16. Feldman AM., Combes A., Wagner D., Kadokami T., Kubota T., Li YY., McTiernan C. 2000.
The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure.
J Am Coll Cardiol. 35:537-44.
 17. Kuga T., Shimokawa H., Hirakawa Y., Kadokami T., Arai Y., Fukumoto Y., Kuwata K., Kozai T., Egashira K., Takeshita A. 2000.
Increased expression of L-type calcium channels in vascular smooth muscle cells at spastic site in a porcine model of coronary artery spasm.

- J Cardiovasc Pharmacol. 35:822-8.
18. Koyanagi M., Egashira K., Kitamoto S., Ni W., Shimokawa H., Takeya M., Yoshimura T., Takeshita A. 2000.
Role of Monocyte Chemoattractant Protein -1 in Cardiovascular Remodeling Induced by Chronic Blockade of Nitric Oxide Synthesis
Circulation 102: 2243-2248.
 19. Koyanagi M., Egashira K., Kubo-Inoue M., Usui M., Kitamoto S., Tomita H., Shimokawa H., Takeshita A. 2000.
Role of Transforming Growth Factor- 1 in Cardiovascular Inflammatory Changes Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthesis.
Hypertension 35: 86-90.
 20. Egashira K., Koyanagi M., Kitamoto S., Ni W., Kataoka C., Shimokawa H., Akiyama C., Nishida K., Sueishi K., Takeshita A. 2000.
Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy inhibites vascular remodeling in rats. Blockade of MCP-1 activity following intramuscular transfer of mutant gene inhibits vascular remodeling induced by chronic blockade of NO synthesis.
FASEB J. 14: 1974-1978.
 21. Usui M., Egashira K., Tomita H., Koyanagi M., Katoh M., Shimokawa H, Takeya M., Yoshimura T., Matsushima K., Takeshita A. 2000.
Important Role of Local Aniotension II Activity Mediated via Type 1 Receptor in the Pathogenesis of Cardiovascular Inflammatory Changes Induced by Chronic Blockade of Nitric Oxide Synthesis in Rats.
Circulation 101: 305-310.
 22. Kitamoto S., Egashira K., Kataoka C, Koyanagi M., Katoh M., Shimokawa H, Morishita R., Kaneda Y, Takeshita A. 2000.
Increased Activity of Nuclear Factor kB Participates to Cardiovascular Remodeling Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthesis in Rats.
Circulation 102:806-812.
 23. Kitamoto S., Egashira K., Kataoka C., Usui M., Koyanagi M., Takemoto M., Takeshita A. DEC 2000.
Chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats increases aortic superoxide anion production via the action of angiotensin II .
Journal of Hypertension 18: (12) 1795-1800.
 24. Egashira K, Ni WH, Inoue S., Kataoka C., Kitamoto S., Koyanagi M., Takeshita A. JUL 2000.
Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesteroflowering independent actions.

- Hypertension Research 23: (4) 353-358.
25. Kubota T., Miyagishima M., Frye CS., Alber SM., Bounoutas GS., Kadokami T., Watkins SC., McTiernan CF., Feldman AM. 2001.
Overexpression of Tumor Necrosis Factor- alpha Activates Both Anti- and Pro-Apoptotic Pathways in the Myocardium.
J Mol Cell Cardiol. 33:1331-44.
 26. Kadokami T., McTiernan CF., Kubota T., Frye CS., Bounoutas GS., Robbins PD., Watkins SC., Feldman AM. 2001.
Effects of soluble TNF receptor treatment on lipopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 280:H2281- 91.
 27. Hirayama H., Sugano M., Abe N., Yonemochi H., Makino N. 2001.
Triglitazone, an antidiabetic drug, improves left ventricular mass and diastolic function in normotensive diabetic patients.
International Journal of Cardiol.77:75-79.
Arimura T., Suematsu N., Zhou YB., Nishimura J., Satoh S., Takeshita A., Kanaide H.,
 28. Kimura A. 2001.
Identification, characterization, and functional analysis of heart-specific myosin light chain phosphatase small subunit.
J Biol Chem 276: 6073-6082.
 29. Mukai Y., Shimokawa H., Matoba T., Kandabashi T., Satoh S., Kaibuchi K., Takeshita A. 2001.
Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease. - A novel therapeutic target in hypertension.
FASEB J 15: 1062-1064.
 30. Ni WH., Egashira K., Kitamoto S., Kataoka C., Koyanagi M., Inoue S., Imaizumi K., Akiyama C., Nishida K., Takeshita A. APR 24 2001.
New anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice.
CIRCULATION 103: (16) 2096-2101.
 31. Katoh M., Egashira K., Kataoka C., Usui M., Koyanagi M., Kitamoto S., Ohmachi Y., Takeshita A., Narita H. MAY 2001.
Regression by ACE inhibition of arteriosclerotic changes induced by chronic blockade of NO synthesis in rats.
America Journal of Physiology Circulatory 280: (5) H2306-H2312.
 32. Sugano M., Tsuchida K., Tomita H., Makino N.

Increased proliferation of endothelial cells with overexpression of soluble TNF- α receptor I gene.

Atherosclerosis. (in press)

33. Masutomo K., Makino N., Sugano M., Fushiki S.
Effects of Losartan on the Collagen Degradative Enzymes in Hypertrophic and Congestive types of Cardiomyopathic Hamsters.
Mol Cell Biochem. (in press)
34. Satoh S., Suematsu N., Ueda Y., Tsutsui H., Egashira K., Takeshita A., Makino N. 2001.
Post-receptor impairment in the regulation of myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in tachypacing-induced canine failing heart.
J Cardiovasc Pharmacol (in press)
35. Satoh S., Makino N. 2001.
Intracellular mechanisms of cGMP-mediated regulation of myocardial contraction.
Basic Res Cardiol (in press)
36. Suematsu N., Satoh S., Kinugawa S., Tsutsui H., Hayashidani S., Nakamura R., Egashira K., Makino N., Takeshita A. 2001.
 α_1 -Adrenoceptor-Gq-RhoA signaling is upregulated to increase myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in failing heart.
Am J Physiol (in press)

総説

1. 佐藤真司, 竹下 彰. 2000.
「長期投与と QOL -虚血性心疾患」
薬のサイエンス 79-83.

著書

1. 佐藤真司, 竹下 彰
「末梢循環障害」
『全面改定 カルシウム拮抗薬』, 「臨床的有用性からみたカルシウム拮抗薬の進歩」
医薬ジャーナル社, 印刷中
2. 佐藤真司, 牧野直樹
「糖尿病心の Ca 代謝」
『糖尿病と心筋障害-基礎と臨床』
医学書院, 印刷中

学会発表

国内学会

1. 松井寛輔, 矢野健一, 牧野直樹.
筋小胞体蛋白 triadin の mRNA 発現と promoter の構造解析.
第 64 回日本循環器学会学術集会 (東京, 2000, 3/31-4/2)
2. 菅野公浩, 土田啓子, 牧野直樹.
高比重リポタンパクによる 管内皮細胞アポトーシスの抑制 効果.
第 64 回日本循環器学会学術集会 (東京, 2000, 3/31-4/2)
3. Koyanagi M, Kensuke Egashira, Shiro Kitamoto, Chu Kataoka, Weihua Ni
Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Inhibites Monocyte Recruitment and Coronary Arteriosclerosis in a Rat Model of Chronic Blockade of Nitric Oxide Synthesis.
第 23 回日本高血圧学会 (福岡, 2000, 10/19-21)
4. Masahiro Sugano., Naoki Makino.
Soluble tumor necrosis factor receptor I prevents apoptosis induced by oxidized LDL in endothelial cells.
第 65 回日本循環器学会学術集会 (京都, 2001, 3/25-3/27)
5. Masahiro Sugano., Naoki Makino.
Biological action of soluble TNF-alpha receptor I gene as an endothelial cells growth factor.
第 65 回日本循環器学会学術集会 (京都, 2001, 3/25-3/27)
6. Satoh S., Makino N.
Intracellular mechanisms of cGMP-mediated inhibition of myocardial contraction.
第 65 回日本循環器学会学術集会 (京都, 2001, 3/25-3/27)
7. Suematsu N, Satoh S, Makino N. Myosin
light chain -linked regulation of myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in cardiac muscle.
第 65 回日本循環器学会学術集会 (京都, 2001, 3/25-3/27)
8. Suematsu N, Satoh S, Kinugawa S, Nakamura R, Hayashidani S, Ide T, Tsutsui H, Takeshita A.
Adrenoceptor-Gq-RhoA signaling is upregulated to cause an increase in myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in tachypacing-induced canine failing heart.
第 65 回日本循環器学会学術集会 (京都, 2001, 3/25-3/27)
9. Makino N., Hata T., Sugano M., Satoh A, Tomita H, Koyanagi S.
TNF- Expression Precedes in prior to Expressions for Matrix Metalloproteinase (MMP) and Tissue Inhibitor of MMP in Infarcted Myocardium.
第 65 回日本循環器学会学術集会 (京都, 2001, 3/25-3/27)
10. 富田 英春, 牧野 直樹, 浦部 由利, 鈴木 哲, 尾山 純一, 大野 祐樹.
乳癌患者の Decetaxel 化学療法における心機能障害について.
第 98 回日本内科学会総会 (横浜, 2001, 4/12-4/14)

11. 菅野 公浩, 土田 啓子, 牧野 直樹.
酸化 LDL による 管内皮細胞のアポトーシスに対するカルシウム拮抗剤の適応 .
第 5 回日本適応学会 (大阪, 2001, 6/1-6/2)

国際学会

1. Suematsu N, Satoh S, Nakamura R, Tsutsui H, Takeshita A.
Gq α and Rho-A expression are increased and α -adrenergic stimulation increases myofibrillar calcium sensitivity of single myocytes in pacing-induced heart failure.
Cardiomyopathy 2000: The 7th Antwerp -La Jolla -Kyoto Research Conference on Cardiac Function; 2/24-2/26, 2000, Kyoto.
2. Suematsu N, Satoh S, Makino N, Tsutsui H.
Abnormal signal transduction distal to cAMP production in heart failure.
The 17th Annual meeting of the Japanese Section International Society for Heart research. Osaka 2000,12/6-8.
3. Sugano M, Tsuchida K, Makino N.
Effects of overexpression of soluble TNF- α receptor 1 gene on proliferation of endothelial cells.
The 17th Annual meeting of the Japanese Section International Society for Heart Research. Osaka 2000,12/6-8.
4. Sugano M, Tsuchida K, Makino N.
Soluble TNF- α Receptor I acts as an Endothelial Cell Growth Factor.
Second Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Arlington VA, USA. 2001, 5/11-13.
5. Hata T, Makino N, Sugano M.
TNF- α Expression Precedes in prior to Expressions
for Matrix Metalloproteinase (MMP) and Tissue Inhibitor of MMP in Infarcted Myocardium.
XVII World Congress of International Society for Heart Research. Winnipeg, Canada. 2001, 7/6-11.
6. Hata T, Sugano M, Makino N.
TNF- α Receptor I Stimulates the Growth of Endothelial Cell.
XVII World Congress of International Society for Heart Research. Winnipeg, Canada. 2001, 7/6-11.

研究会

1. 牧野直樹 (2000, 1/13)
循環器病学における遺伝子治療の展望.
北九州循環器研究会 (北九州市)
2. 牧野直樹 (2000, 3/10)

循環器病学における遺伝子治療の現状と将来

浜松循環薬理研究会（浜松市）

3. 佐藤真司（2000，8/10）
心不全の治療.
別府ハート会
4. 畑知二，田口幸代，菅野公浩，牧野直樹（2000，9/8－9）
心筋梗塞リモデリングにおけるコラーゲン生成と分解制御について.
第23回心筋代謝研究会（大阪）
5. 菅野公浩 2000.9.15）
コレステロール転換酵素の抑制効果
高脂血症フォーラム（大分）
6. 牧野直樹（2001，1/26）
糖尿病の循環器合併症 について，
佐賀生活習慣病研究会（佐賀市）
7. 富田英春（2001，6/21）
心不全の治療—新世紀への展望，
別府ハート会
8. 菅野公浩（2001，7/13）
ニフェジピンの内皮細胞の抗アポトーシス作用 .
夏期循環器セミナー（大分）